

THESIS

MARBURG

1965

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Knochenmarksfunktionsprüfung bei Patienten mit bösartigen Geschwülsten

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von

Heide-Marie Wiegerig

aus Unna/Westfalen

Marburg 1965

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Knochenmarksfunktionsprüfung bei Patienten mit bösartigen Geschwülsten

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von

Heide-Marie Wiegerig

aus Unna/Westfalen

Marburg 1965

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 14.12.1965

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Referent: Doz. Dr. med. H.J. Streicher

Correferent: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung und Problemstellung	1
1. Die Regulation des weißen Blutbildes	1
2. Knochenmarksfunktionsprüfung nach MÖSCHLIN	2
3. Zusammensetzung und Wirkungsmechanismus des unspezifischen Reizstoffes Pyrexal	3
4. Knochenmarksfunktionsprüfung mit Pyrexal bei den verschiedensten Erkrankungen nach I. HEILMEYER	5
5. Problemstellung	6
II. Eigene Untersuchungen	7
1. Anordnung der Untersuchungen	7
2. Versuchsbeschreibung	9
3. Diskussion	28
III. Zusammenfassung	37
Literatur	39
Lebenslauf	43
Verzeichnis der akademischen Lehrer	44
Erklärung	45



Digitized by the Internet Archive
in 2026

KNOCHENMARKSFUNKTIONSPRÜFUNG BEI PATIENTEN
MIT BÖSARTIGEN GESCHWÜLSTEN

I. Einleitung und Problemstellung

1. Die Regulation des weißen Blutbildes

Der gesunde Organismus ist bemüht, das Gleichgewicht der normalen Blutzusammensetzung aufrechtzuerhalten. Sie stellt das Resultat feinsten Regulationseinrichtungen dar, die Schwankungen verhindern oder ausgleichen. SCHILLING sprach in diesem Sinne von einer Isomorphie des Blutes. Die wichtigsten hierfür verantwortlichen Regulationseinrichtungen sind:

1. der Erregungszustand des vegetativen Nervensystems (HOFF)
2. der Wärmehaushalt (HOFF)
3. der Säure-Basen-Haushalt (HOFF)

Dieser Regulationsmechanismus kann aber nun durchbrochen werden durch eine Reihe von Faktoren. Besonders deutlich tritt dies ein im Falle einer Infektion. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle findet man eine gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leukozyten, die von SCHILLING 1923/24 in seiner biologischen Leukozytenkurve mit vier Phasen erfaßt wurde:

1. schwankende und ungleiche Vorphase
2. neutrophile (lympho- und eosinopenische) Kampfphase mit Linksverschiebung
3. monozytäre Überwindungsphase
4. lymphozytär-eosinophile Heilphase

Diese bei den meisten Infektionskrankheiten gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leukozyten stellt eine ganz unspezifische Reaktion des Organismus auf verschiedenartige Reize dar, es ist sozusagen die Antwort des Organismus auf Reize, die nur das gemeinsam haben, daß sie als adäquaten Reiz auf die Zentren der Blutregulation wirksam sind. Dies wurde von HOFF bestätigt, der feststellte, daß

die Blutbildveränderungen bei Infektionskrankheiten denen nach Injektion von Bakterienenterotoxinen z.B. Pyrifer* entsprechen. Er erkannte, daß die Reaktion in zwei Phasen abläuft:

- 1.Phase: Fieberanstieg mit hochgradiger Leukozytose unter myeloischer Linksverschiebung und entsprechendem Leukozytenabfall. Gleichzeitig Azidose, Blutzuckeranstieg und Abfall des Blutcholesterins.
- 2.Phase: Alle diese Werte kehren zur Norm zurück.

Die Gesamtheit all dieser Reaktionen faßte HOFF unter dem Begriff der "vegetativen Gesamtumschaltung" zusammen. Die Reaktion des weißen Blutbildes auf Pyrifer kann man als Teil einer solchen "vegetativen Gesamtumschaltung" verstehen.

2. Knochenmarksfunktionsprüfung nach MÖSCHLIN

Da bei intakter Regulation die auf einen Reiz mit Pyrifer im Blut vermehrt erscheinenden neutrophilen Granulozyten aus dem Knochenmark, ihrer Bildungsstätte, stammen müssen, wurden auf dieser Basis Knochenmarksfunktionsprüfungen ausgearbeitet. MÖSCHLIN hat 1945 erstmals solche Knochenmarksfunktionsprüfungen mit Pyrifer durchgeführt. MÖSCHLIN zählte direkt vor der Injektion von 25-50 E Pyrifer bei Menschen die Leukozyten, danach jeweils im Abstand von 2 Stunden bis zur 8.Stunde und ein 5.Mal nach 24 Stunden. Nach 2 Stunden zeigte sich meist ein Abfall, danach ein Anstieg der Leukozyten mit einem Maximum um die 6.Stunde. Nach 24 Stunden hatten die Leukozyten ihren Ausgangswert etwa wieder erreicht.

Aber einer breiteren Anwendung dieses Verfahrens stand die Tatsache entgegen, daß diese Stoffe erstens schwer dosierbar sind, und zweitens, daß sie starke Fieberreaktionen hervorrufen, und den Allgemeinzustand der Testperson mehr oder weniger unangenehm beeinflussen. So war dieses Präparat für eine routinemäßige Funktionsprüfung sehr ungeeignet, und diese Methode wurde wieder verlassen (KELLER, HEILMEYER).

* Pyrifer (Warenzeichen der Asta-Werke AG) enthält fiebererregende Eiweißstoffe aus apathogenen Bakterienstämmen der Coligruppe. 1 E entspricht 1 Million Keimen.

3. Zusammensetzung und Wirkungsmechanismus des unspezifischen Reizstoffes Pyrexal

Durch die Gewinnung chemisch reiner Bakterienlipopolysaccharide, wie es z.B. in dem von WESTPHAL hergestellten Pyrexal* vorliegt, wurden diese Mängel beseitigt. Dieser Stoff ist exakt dosierbar, und es gelingt, eine Dosis zu finden, die noch eine kräftige Leukozytose hervorruft, sonst aber abgesehen von einer geringen Fieberreaktion keine weiteren Nebenwirkungen mehr auslöst.

Bei diesem Pyrexal handelt es sich um ein hochgereinigtes pyrogenes Lipopolysaccharid aus dem für Menschen nicht pathogenen Salmonellakeim *S.abortus equi* (EICHENBERGER, SCHMIDTHAUSER, KOPP, HURNI). Bei oftmals wiederholten Aufarbeitungen von *S.abortus equi* erhielt man Pyrogenpräparate, welche hinsichtlich der chemischen Zusammensetzung nur in engen Grenzen variieren, und deren biologische Wirksamkeit praktisch immer gleich war. Die Elementaranalyse ergab folgende Werte:

	C	H	N	P	Asche	(C)-CH ₃ (120)
%	48-49	7,0-7,5	1,3-1,6	2,7-3,2	7-10	3,0-3,4

Wie alle entsprechenden Pyrogene gramnegativer Bakterien besteht das *S.abortus equi* Pyrogen aus einer phosphorylierten Polysaccharidkomponenten und einer Lipoidkomponenten, welche im Wirkstoff relativ fest aneinander gebunden sind. Die Polysaccharidkomponente ist chemisch und immunologisch spezifisch für das betreffende Bakterium. Durch saure Hydrolyse wird das Lipopolysaccharid in degradiertes Polysaccharid und die in Wasser unlösliche Lipoidkomponente gespalten, wobei weitgehende biologische Inaktivierung eintritt. Das *S.abortus equi* Pyrogen besteht zu 50-60 % aus Zuckerbausteinen und zu 30-40 % aus Lipoid. Die quantitative Analyse der Polysaccharidkomponente ergab folgende Zusammensetzung:

	Hexosamin	Galaktose	Glukose	Mannose	Rhamnose	Abequose
%	6-9	13-15	7,5	8-9	9-10	≈ 10

Die nach saurer Hydrolyse abgespaltene Lipoidkomponente (bis zu 30 % wurden in Substanz erfaßt) hat folgende Elementarzusammensetzung:

* Pyrexal Firma Dr.A.Wander AG, Bern und Freiburg/Br.

	C	H	N	P	(C)-CH ₃ (120)
%	62,3	9,4	1,6	2,0	3,4

Das Lipoid enthält neben Fettsäuren beträchtliche Mengen festgebundenen Hexosamins (bis zu 18 %). Es handelt sich um phosphorlipoidähnliches Material (Schmelzpunkt 92-96°), das nur in Pyridin und Chloroform, in sonstigen Lipoidlösungsmitteln aber nicht löslich ist. Die Wirksamkeit der bakteriellen Lipopolysacchariden als Pyrogene und Reizstoffe kommt nach den bisherigen Untersuchungen durch die besondere Kombination der lipoidalen Wirkgruppen mit dem lyophilen polysaccharidischen Träger zustande.

Dank seiner chemischen Reinheit erzeugt Pyrexal bereits in Bruchteilen von Mikrogrammen eine febrile Reaktion von weitgehend uniformer Stärke und Dauer. Diese ist begleitet von einer Vielzahl weiterer Reaktionen:

1. Aktivierung proteolytischer Fermentsysteme, Aktivierung der Fibrinolyse (EICHENBERGER, SCHMIDTHAUSER, KOPP, HURNI). Unverdünntes menschliches Blut gesunder Individuen ist normalerweise fibrinolytisch inaktiv. Gerinnsel, im homologen Serum inkubiert, bleiben tagelang ohne oder mit nur geringem Substanzverlust erhalten. Bei verschiedenen oft durch Schocksymptome gekennzeichneten Zuständen oder nach i.v. Injektion bakterieller Pyrogene wird gesteigerte Fibrinolyse gefunden.
2. Steigerung der Phagozytosefähigkeit der Granulozyten (EICHENBERGER, SCHMIDTHAUSER, KOPP, HURNI).
3. Stimulierung der adrenotropen Funktionen der Hypophyse. Pyrogeninjektionen verursachen bei Mensch und Tier eine adrenergisch bedingte Hyperglykämie und Glykogenverarmung der Leber. Diese Hyperglykämie eilt dem Fieber voraus (EICHENBERGER, SCHMIDTHAUSER, KOPP, HURNI).
4. Steigerung der Antikörperbildung
5. Beschleunigung der Nervenregeneration
6. Erhöhung der Gefäßpermeabilität
7. Daneben hat Pyrexal, wie alle unspezifischen Reizstoffe, auch einen Einfluß auf die peripheren Leukozyten (wie eingangs erwähnt). Das Auftreten von

jugendlichen Formen nach Pyrexalinjektionen zeigt, daß eine Stimulierung des Knochenmarkes durch diesen unspezifischen Reiz vorliegen muß.

Ebenso zeigen die Untersuchungen eine deutliche Parallelität zwischen Knochenmarksbefund und Ansprechbarkeit auf Reizstoffinjektionen. Aus diesem Grunde scheint es berechtigt, aus den peripheren Blutbildveränderungen Rückschlüsse auf die Knochenmarksfunktion zu ziehen.

Wie schon eingangs erwähnt, hat MÖSCHLIN 1945 erstmals solche Knochenmarksfunktionsprüfungen durchgeführt.

4. Knochenmarksfunktionsprüfungen mit Pyrexal bei den verschiedensten Erkrankungen nach I. HEILMEYER

Versuche, mit Reizstoffen die leukopoetische Knochenmarksfunktion zu prüfen, sind mehrfach unternommen worden, unter anderem von I. HEILMEYER, mit der besonderen Fragestellung der Funktionsprüfung der Leukopoese des Markes bei folgenden Krankheitsbildern:

1. Knochenmarksaplasie
2. Myelosklerosen
3. symptomatische Knochenmarksschäden (Tumormetastasen)
4. Leberzirrhose (meist mit Milztumor)
5. akute Pyramidonagranulozytose
6. Leukämie (lymphatisch und myelisch)

In all diesen Fällen zeigte sich eine völlig fehlende oder nur sehr geringe Antwort des Knochenmarkes auf die Reizstoffgabe. Betrachtet man diese von HEILMEYER gewonnenen Ergebnisse, so scheint die Knochenmarksfunktionsprüfung mit unspezifischen Reizstoffen bei den verschiedensten Erkrankungen in dieser Weise eine leichte und elegante Methode zu sein.

5. Problemstellung

Die Funktion des Knochenmarkes ist von verschiedenen Voraussetzungen abhängig. Wie HEILMEYER zeigen konnte, schwächen Erkrankungen des Knochenmarkes, wie sie z.B. bei verdrängenden Prozessen des Markes, bei primärer Unterfunktion des blutbildenden Gewebes im Mark oder bei toxischem Einfluß auf das Mark, vorliegen. Aber auch bei scheinbar gesundem Mark kann seine Funktion im Sinne einer gehemmten Blutbildung dann gestört sein, wenn gleichzeitig eine Splenomegalie vorliegt, wie dies z.B. von H.J.STREICHER und P.H.SCHMIDT gezeigt wurde. Die pathologisch veränderte Milz scheint eine Hemmfunktion auf das Mark auszuüben. Nach HEILMEYER scheint ein humoraler Milzfaktor vorzuliegen. Der Ablauf der Reaktion ist also von einer intakten Milzfunktion, einer normalen Leber und einem wohl reagierenden Knochenmark abhängig. Es erhebt sich nun die Frage, ob dieser Funktionskreis bei Karzinomkranken verändert ist und zwar 1.) ob und inwieweit die Markfunktion bei Karzinomkranken gestört ist und 2.) ob bei einer Unterteilung meiner Versuchsgruppe von 60 Karzinomkranken in die 2 Untergruppen

- a) Karzinomkranke ohne nachweisbare Metastasierung und klinisch noch im Anfangsstadium
- b) Karzinomkranke mit nachgewiesener Metastasierung und klinisch im weit fortgeschrittenen Stadium der Krebserkrankung

ein signifikanter Unterschied der Markfunktion besteht. Bei beiden Untergruppen soll außerdem der Einfluß der jeweils angewandten Behandlungsmethode auf die Markfunktion nachgeprüft werden.

II. Eigene Untersuchungen

1. Anordnung der Untersuchungen

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 60 Karzinomkranken im Alter von 29-75 Jahren der Marburger Universitäts-Strahlenklinik und Chirurgischen Klinik durchgeführt. Es handelt sich um folgende Versuchsgruppen:

Gruppe	Krankheitsbild	Anzahl der Fälle
I	noch lokal begrenztes bzw. radikal operiertes Karzinom	31
II	weit fortgeschrittene Metastasierung	29

G r u p p e I

Anzahl d.Fälle	unvorbehandelt und radikal operiert	bestrahlt	bestrahlt und operiert
31	7	6	18

G r u p p e II

Anzahl d.Fälle	unvorbehandelt und radikal operiert	bestrahlt	bestrahlt und operiert
29	8	14	7

Als Knochenmarksreizstoff wurde Pyrexal von Dr.A.Wander, GmbH Osthofen Frankfurt/Main, ein proteinfreies wasserlösliches Lipopolysaccharid aus *S.abortus equi* verwendet. Handelsform: Ampullen zu 1 μ in 2 cm³ wässriger Lösung. Zur Injektion wurde eine Ampulle mit 2 cm³ des Präparates ad 20 cm³ physiologischer NaCl Lösung verdünnt, und davon 0,8 cm³ (0,04 μ Pyrexal) i.v. appliziert. Die Versuchsdauer bei nüchternem Patienten betrug in der Regel 8 Stunden. Am Morgen wurden nach Blutentnahme aus dem Ohr läppchen die Leukozyten gezählt und Temperatur und Puls gemessen. Unmittelbar danach erfolgt die i.v.Injektion von 0,04 μ Pyrexal. Nach 2, 4, 8 Stunden wurde wiederum Blut aus dem Ohr läppchen genommen und die Leukozyten ausgezählt. 4 Stunden nach Versuchsbeginn wurden abermals Puls und Temperatur gemessen. Es wurde dann der prozentuale Anstieg der Leukozyten 2, 4 und 8 Stunden

nach Versuchsbeginn errechnet, und in Kurven festgehalten. Alle Werte wurden durch Doppelzählung ermittelt. Mit Hilfe einer einfachen Varianzanalyse nach R.A.FISCHER wurde geprüft, ob zwischen irgendeiner Gruppe der gemessenen Werte und einer anderen Gruppe von Meßwerten ein signifikanter Unterschied zu erwarten wäre. Anschließend wurde mit Hilfe des T-Testes bei 2 Gruppen (IVa und IVb; Va und Vb) geprüft, mit welcher Irrtumswahrscheinlichkeit die Null-Hypothese in bezug auf die hier in Betracht stehende Frage zu verwerfen wäre. Die Rechnungen wurden unter Benutzung der statistischen Rechenblätter nach Prof.Dr.med. H.J.HEITE, Marburg/Lahn und wissenschaftlichen Tabellen "Documenta Geigy", 6.Aufl., durchgeführt.

2.

Versuchsbeschreibung

Versuchsgruppe I a

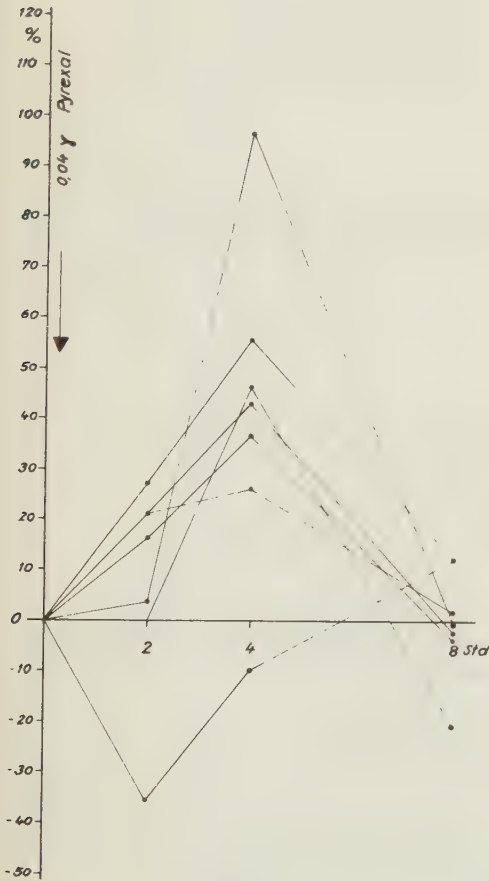


Abb 1

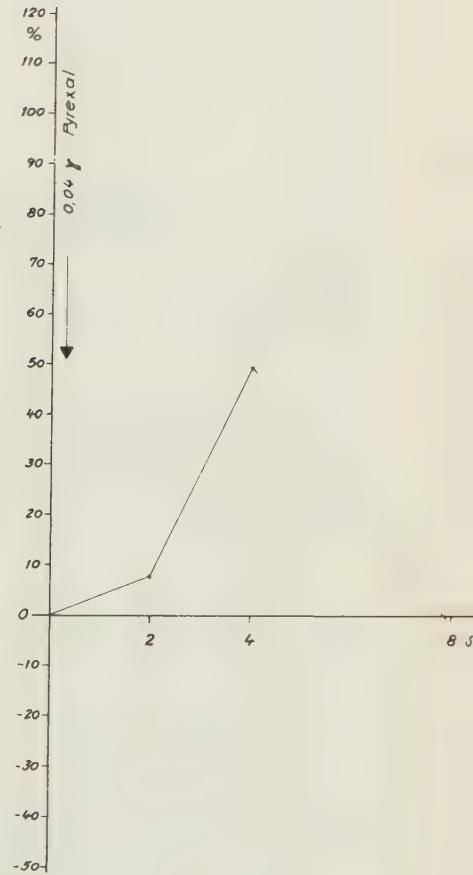


Abb 2

T a b e l l e 1

Probanden	Leukozyten- ausgangswert nüchtern	proz. Leukozytenanstiegswert		
		n.2 Std.	n.4 Std.	n.8 Std.
1	6950	0	46,04	- 21
2	6850	27	55,47	12,4
3	5300	16,03	36,79	- 3,9
4	8150	3,68	96,93	- 0,61
5	4300	20,93	43,02	- 2,32
6	8650	21,39	26,01	1,73
7	8000	- 36,87	- 10	- 11,87

T a b e l l e 2

	Leukozyten- ausgangswert nüchtern	proz. Leukozytenanstiegswert		
		n.2 Std.	n.4 Std.	n.8 Std.
arithmeti- sches Mittel der Werte der Versuchsgruppe Ia	6885,7	7,45	49,79	- 2,19

Die Versuchsgruppe Ia wird von 7 Karzinomkranken im Anfangsstadium im Alter von 29-67 Jahren gebildet, die entweder unvorbehandelt oder radikal operiert waren. Im einzelnen handelte es sich um:

1 Coecum-Ca. 2 Magen-Ca. 1 Struma maligna
1 Bronchial-Ca. 1 Mamma-Ca. 1 Oberschenkelsarkom

Die Abb.1 zeigt den prozentualen Leukozytenanstiegswert jedes einzelnen Patienten dieser Versuchsgruppe Ia nach 2, 4 und 8 Std., nach Reizung des Knochenmarks mit 0,04% Pyrexal.

Die Abb.2 zeigt den durchschnittlichen prozentualen Leukozytenanstiegswert der Versuchsgruppe Ia insgesamt, nach 2, 4 und 8 Std.

In den Tabellen sind die einzelnen Leukozytenausgangswerte und prozentualen Leukozytenanstiegswerte nach 2, 4, 8 Std. und der durchschnittliche Leukozytenausgangswert und die durchschnittlichen prozentualen Leukozytenanstiegswerte festgehalten.

Versuchsgruppe I b

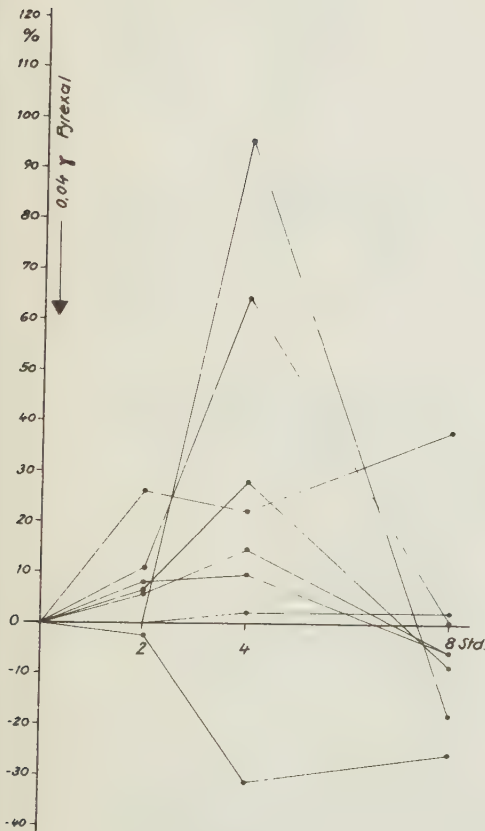


Abb 3

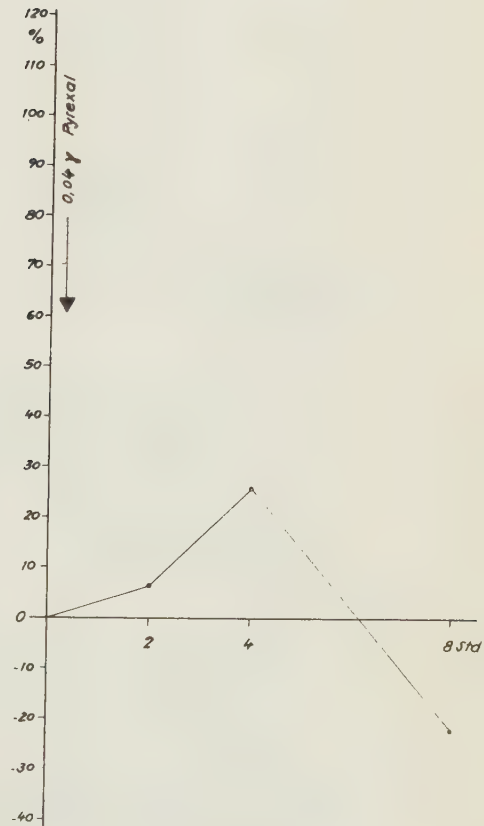


Abb 4

T a b e l l e 3

Probanden	Leukozyten- ausgangswert nüchtern	proz. Leukozytenanstiegswert		
		n.2 Std.	n.4 Std.	n.8 Std.
1	6500	10,77	64,62	0,76
2	9300	0	95,69	- 18,27
3	5200	- 2,89	-31,74	- 25,96
4	4700	0	2,12	2,12
5	5400	5,55	14,81	- 5,55
6	6000	6,66	28,33	- 8,33
7	4050	25,99	22,22	38,27
8	6800	8,09	9,56	- 5,88

T a b e l l e 4

	Leukozyten- ausgangswert nüchtern	proz. Leukozytenanstiegswert		
		n.2 Std.	n.4 Std.	n.8 Std.
arithmeti- sches Mittel der Werte der Versuchs- gruppe Ib	5993,7	6,77	25,70	- 22,84

Die Versuchsgruppe Ib wird von 8 Karzinomkranken im fortgeschrittenen Stadium im Alter von 57-75 Jahren gebildet. Die Patienten waren unbehandelt.

Im einzelnen handelt es sich um:

<u>Vom Karzinom primär befallenes Organ</u>	<u>Metastasen</u>
3 Magen-Ca	reg. Lymphknoten- und Fernmetastasen
1 Sigma-Ca	gesamte Darmwand
1 Gallengangs-Ca	Leber und Gallengänge
1 Bronchus-Ca	Lunge
1 Oesophagus-Ca	Leber und paraortal
1 Struma maligna	Lunge

Die Abb.3 zeigt den prozentualen Leukozytenanstiegswert jedes einzelnen Patienten dieser Versuchsgruppe Ib, 2, 4 u.8 Std.nach Reizung des Knochenmarks mit 0,04 μ Pyrexal. Die Abb.4 zeigt den durchschnittlichen prozentualen Leukozytenanstiegswert der Versuchsgruppe Ib insgesamt nach 2, 4 u.8 Std.

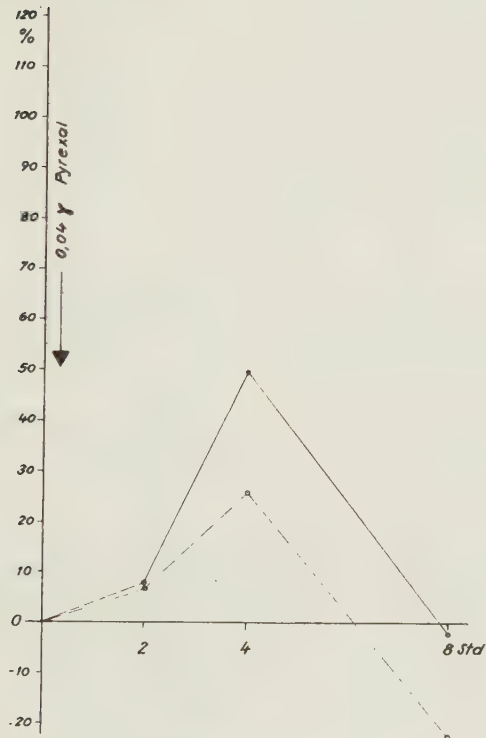


Abb 5

—— Anfangsstadium (Ia)
---- Fortgeschrittenes Stadium (Ib)

Die Abb. 5 zeigt die Kurven der durchschnittlichen prozentualen Leukozytenanstiegswerte der Versuchsgruppen Ia und Ib nach 2, 4 u. 8 Std. nach Reizung des Knochenmarks mit 0,04 Pyrexal.

Versuchsgruppe II a

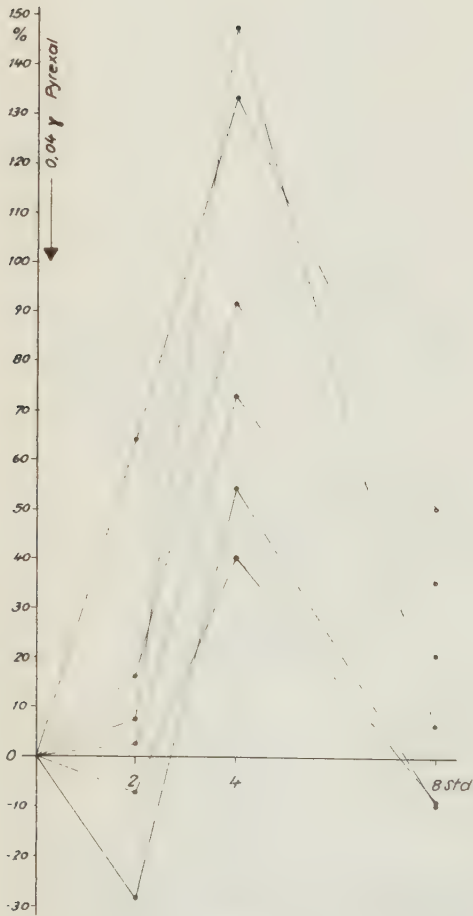


Abb 6

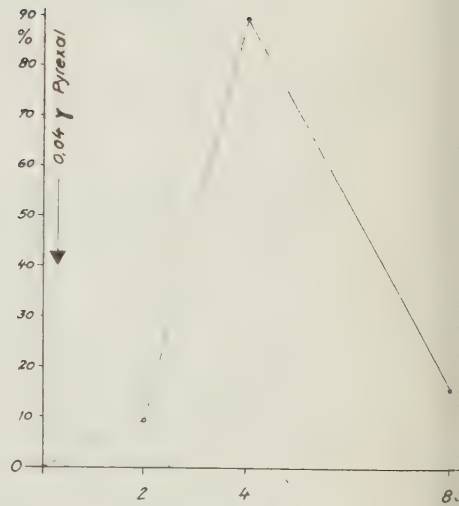


Abb 7

T a b e l l e 5

Probanden	Leukozyten- ausgangswert nüchtern	proz. Leukozytenanstiegswert		
		n.2 Std.	n.4 Std.	n.8 Std.
1	5800	- 28,44	54,31	- 9,48
2	6100	63,93	132,78	50,00
3	5500	- 7,27	40	- 9,1
4	5550	2,7	72,97	20,73
5	5950	7,56	147,05	6,73
6	5250	16,19	91,42	35,24

T a b e l l e 6

	Leukozyten- ausgangswert nüchtern	proz. Leukozytenanstiegswert		
		n.2 Std.	n.4 Std.	n.8 Std.
arithmeti- sches Mittel der Werte der Versuchs- gruppe IIa	5691,6	9,11	89,75	15,68

Die Versuchsgruppe IIa setzt sich zusammen aus
6 Karzinomkranken im Anfangsstadium im Alter von
47-72 Jahren, die bestrahlt wurden.

Im einzelnen handelte es sich um:

- 2 Oesophagus-Ca
- 2 Bronchial-Ca
- 1 Mamma-Ca
- 1 Corpus uteri-Ca

Die Abb.6 zeigt den prozentualen Leukozytenanstiegswert jedes einzelnen Patienten der Versuchsgruppe IIa, 2, 4 u.8 Std., nach Reizung des Knochenmarks mit 0,04 μ Pyrexal.

Die Abb.7 zeigt den durchschnittlichen prozentualen Leukozytenanstiegswert der Versuchsgruppe IIa insgesamt.

Versuchsgruppe II b

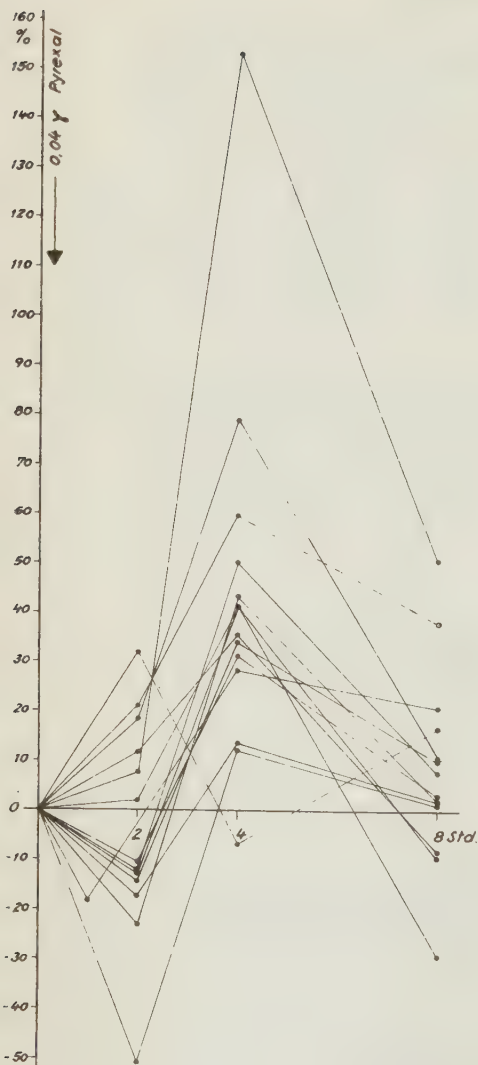


Abb 8

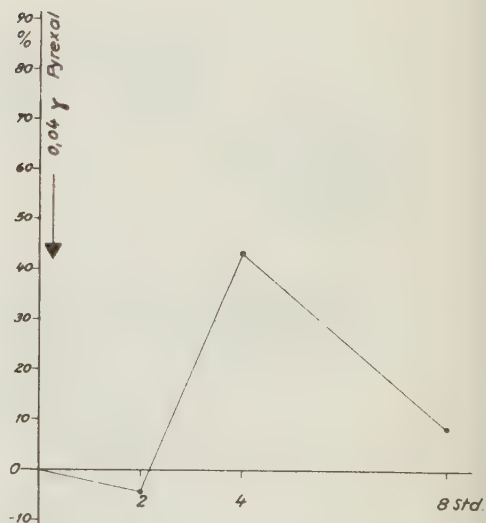


Abb 9

T a b e l l e 7

Probanden	Leukozyten- ausgangswert nüchtern	proz. Leukozytenanstiegswert		
		n.2 Std.	n.4 Std.	n.8 Std.
1	5100	- 10,78	31,37	2,94
2	5350	- 12,14	41,12	- 9,34
3	4000	7,50	152,50	50
4	5900	- 14,40	33,9	10,16
5	6650	11,27	35,33	- 8,27
6	5100	- 12,74	50	7,84
7	8850	1,69	41,24	- 20,9
8	7050	21,28	59,57	37,58
9	5200	- 23,08	43,27	1,92
10	3800	18,42	78,94	10,57
11	8550	- 17,55	13,45	1,75
12	8900	- 51,12	12,35	1,12
13	5750	32,17	- 6,95	16,52
14	5800	- 18,10	28,44	20,68

T a b e l l e 8

	Leukozyten- ausgangswert nüchtern	proz. Leukozytenanstiegswert		
		n.2 Std.	n.4 Std.	n.8 Std.
Durchschnitts- werte der Versuchsgruppe IIb	6142,8	- 4,82	43,18	8,75

Die Versuchsgruppe IIb umfaßt 14 Karzinomkranke im fortgeschrittenen Stadium im Alter von 27-73 Jahren, die bestrahlt wurden.

Ein Patient wurde außerdem zytostatisch behandelt.

Im einzelnen handelte es sich um:

<u>Vom Karzinom primär befallenes Organ</u>	<u>Metastasen</u>
2 Oesophagus-Ca	Bifurkation
4 Morbus Hodgkin	Lunge, Abdomen, Lymphknoten
6 Bronchial-Ca	Lunge
1 Mamma-Ca	Haut, Axilla
1 Rektum-Ca	Leber

Die Abb.8 zeigt den prozentualen Leukozytenanstiegswert der einzelnen Patienten der Gruppe IIb, 2, 4 u.8 Std., nach Reizung des Knochenmarks mit 0,04 μ Pyrexal.

Die Abb.9 zeigt den durchschnittlichen prozentualen Leukozytenanstiegswert der Versuchsgruppe IIb insgesamt.

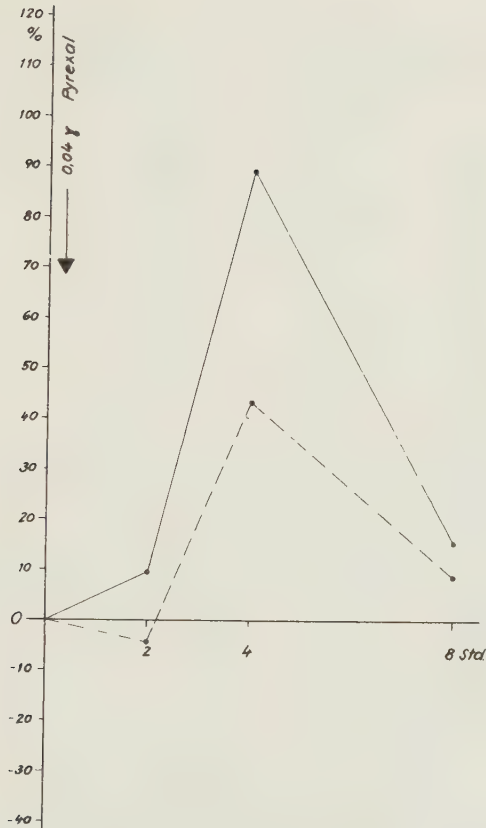


Abb. 10

— Anfangsstadium (IIa)
--- Fortgeschrittenes Stadium (IIb)

Die Abb. 10 zeigt die Kurven der durchschnittlichen prozentualen Leukozytenanstiegswerte der Versuchsgruppen II a und II b, 2, 4 u. 8 Std. nach i.v. Injektion von 0,04 g Pyrexal.

Versuchsgruppe IIIa

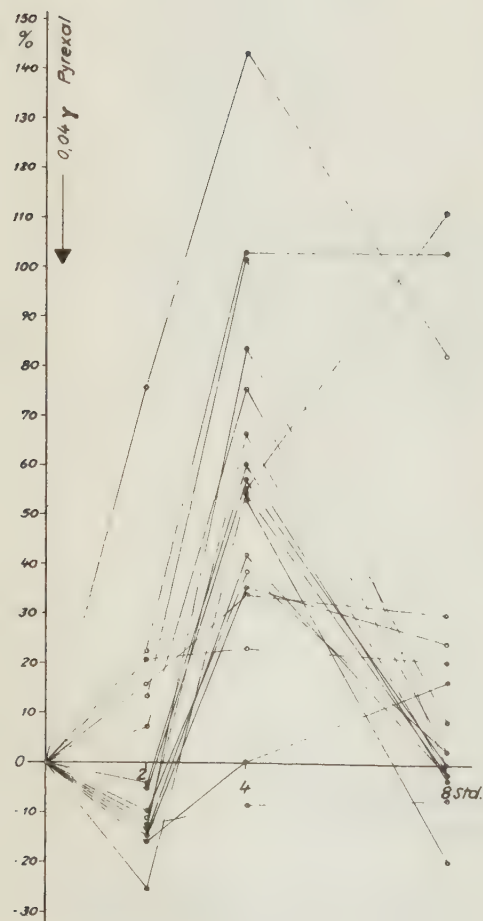


Abb. 11

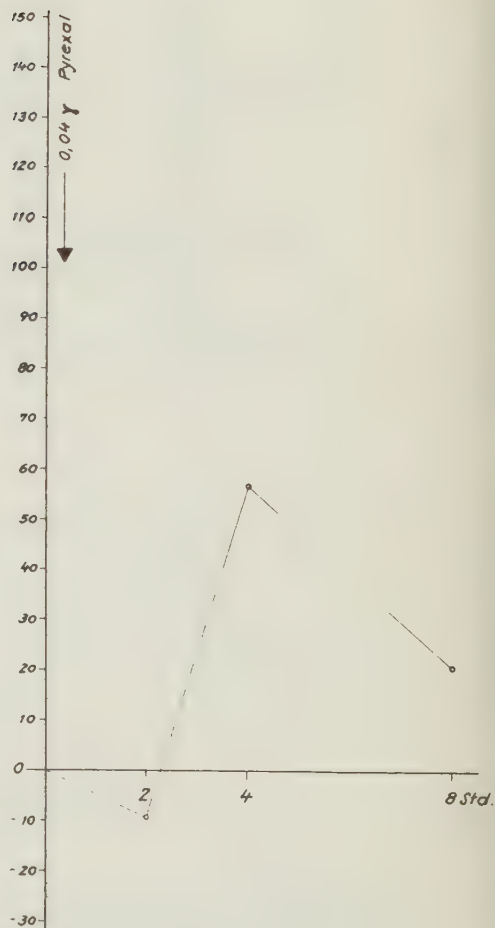


Abb. 12

T a b e l l e 9

Probanden	Leukozyten- ausgangswert nüchtern	proz. Leukozytenanstiegswert		
		n.2 Std.	n.4 Std.	n.8 Std.
1	5700	- 15,78	83,33	8,78
2	5250	7,62	75,23	2,86
3	8200	- 25,01	54,88	- 1,83
4	7200	- 9,73	38,88	2,78
5	6200	- 11,29	53,22	- 19,36
6	4600	- 13,04	66,30	- 2,18
7	5000	- 15,05	42,0	- 2,01
8	4900	- 5,10	57,15	0,02
9	3900	- 3,85	60,26	- 2,56
10	2700	75,92	142,59	81,48
11	4000	- 25,0	55,0	110,0
12	4350	13,79	101,14	0,02
13	4500	- 14,44	35,55	24,44
14	4000	22,50	102,50	102,50
15	6300	15,87	34,12	30,15
16	5150	- 15,53	0	16,50
17	4850	- 12,37	- 8,24	- 7,21
18	3400	20,59	23,52	20,58

T a b e l l e 10

	Leukozyten- ausgangswert nüchtern	proz. Leukozytenanstiegswert		
		n.2 Std.	n.4 Std.	n.8 Std.
Durchschnitts- werte der Versuchsgruppe IIIa	5011	- 9,85	56,52	20,25

Die Versuchsgruppe IIIa umfaßt 18 Karzinomkranke im Anfangsstadium im Alter von 33-71 Jahren, die sowohl operativ behandelt als auch bestrahlt worden waren.

Im einzelnen handelte es sich um:

- 1 Ovarial-Ca
- 1 Portio-Ca
- 2 Corpus uteri-Ca
- 1 Vulva-Ca
- 1 Struma maligna
- 1 Oberschenkel-Sarkom
- 1 Lymphknoten-Ca
- 1 Nieren-Ca
- 1 Hypernephrom
- 5 Mamma-Ca
- 1 Colon-Ca
- 2 Blasen-Ca

Die Abb.11 zeigt den prozentualen Leukozytenanstieg der einzelnen Patienten der Versuchsgruppe IIIa nach 2, 4 u. 8 Std. nach der i.v. Injektion von 0,04 μ Pyrexal.

Die Abb.12 zeigt den durchschnittlichen prozentualen Leukozytenanstiegswert der Versuchsgruppe IIIa insgesamt.

Versuchsgruppe III b

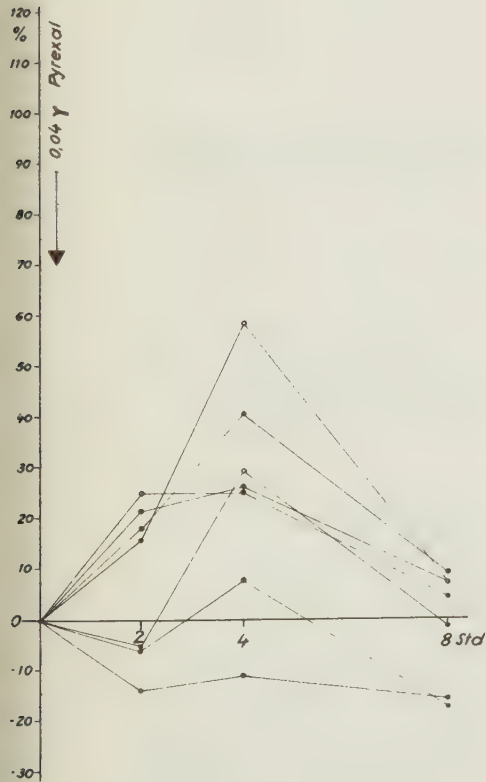


Abb. 13

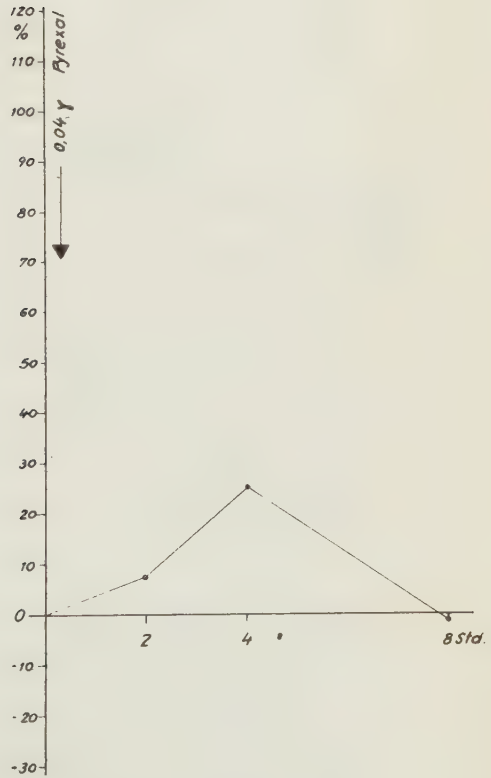


Abb. 14

T a b e l l e 11

Probanden	Leukozyten- ausgangswert nüchtern	proz. Leukozytenanstiegswert		
		n.2 Std.	n.4 Std.	n.8 Std.
1	3550	18,30	40,84	9,85
2	4750	15,78	58,94	7,36
3	5550	21,62	26,12	7,2
4	8000	- 6,25	7,50	- 17,5
5	3150	- 14,28	- 11,12	- 15,87
6	2400	25,0	25,0	4,16
7	6800	- 5,88	29,41	- 1,47

T a b e l l e 12

	Leukozyten- ausgangswert nüchtern	proz. Leukozytenanstiegswert		
		n.2 Std.	n.4 Std.	n.8 Std.
Durchschnitts- werte der Versuchsgruppe IIIb	4885,7	7,75	25,24	- 0,89

Die Versuchsgruppe IIIb umfaßt 7 Karzinomkranke im fortgeschrittenen Stadium im Alter von 32-61 Jahren, die sowohl operativ behandelt als auch bestrahlt worden waren. Ein Patient wurde außerdem zytostatisch behandelt.

Im einzelnen:

Vom Karzinom primär
befallenes Organ

Metastasen

1 Struma maligna

Lunge

1 Lungen-Ca

beide Hili

1 Hypernephrom

Mediastinum

1 Oberschenkel-Sarkom

Leiste

1 Hoden-Seminom

Lunge, Leiste, weicher Gaumen

2 Mediastinal-Ca

Hals, Haut, Schläfe

Die Abb.13 zeigt den prozentualen Leukozytenanstieg eines jeden Patienten der Gruppe IIIb, 2, 4 u.8 Std. nach der i.v. Injektion von 0,04 μ Pyrexal.

Die Abb.14 zeigt den durchschnittlichen prozentualen Leukozytenanstieg der Versuchsgruppe IIIb insgesamt.

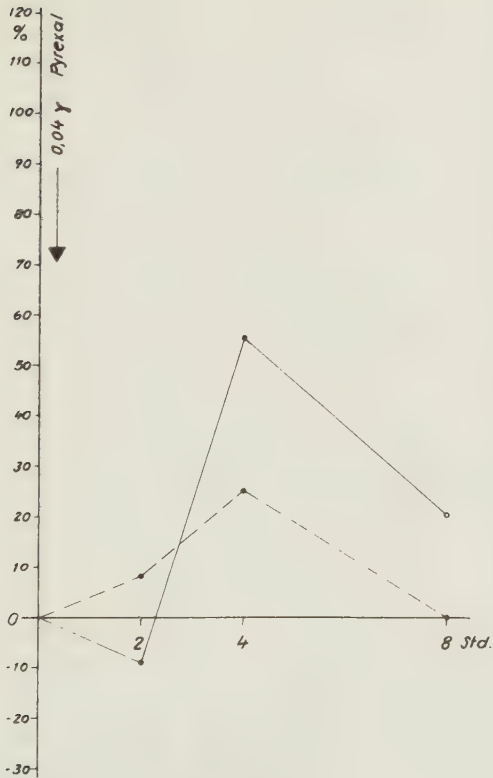


Abb 15

— Anfangsstadium (III a)
- - - Fortgeschrittenes Stadium (III b)

Die Abb. 15 zeigt die Kurven der durchschnittlichen prozentualen Leukozytenanstiegswerte der Versuchsgruppen III a und III b 2, 4 u. 8 Std. nach i.v. Injektionen. von 0,04 γ Pyrexal.

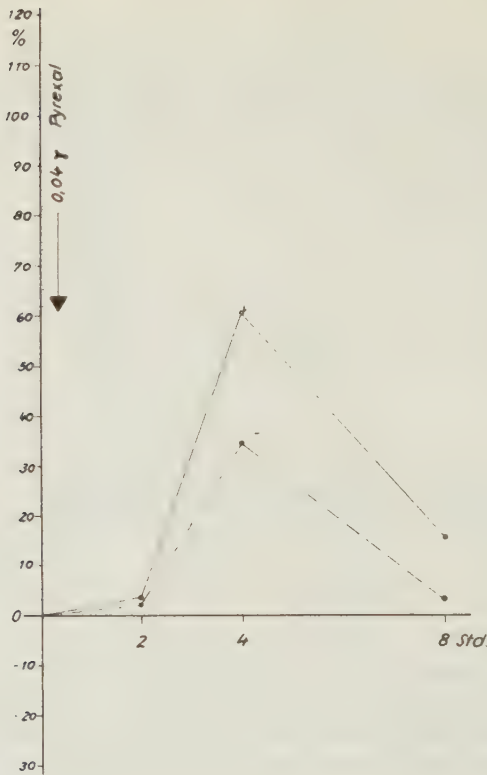


Abb. 16

— Anfangsstadium (IV a)
 --- Fortgeschrittenes Stadium (IV b)

Die Abb. 16 zeigt die Kurven der durchschnittlichen prozentualen Leukozytenanstiegswerte aller Carcinom-Patienten im Anfangsstadium (Gruppe IV a) gegenüber allen Carcinom-Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Gruppe IV b).

Tabelle 13

	Leukozytenausgangswert nüchtern	Leukozytenanstieg %		
		nach 2 Std.	nach 4 Std.	nach 8 Std.
Durchschnittswerte der Gruppen : IV a	5566	3,12	60,35	15,25
IV b	5798	1,41	34,37	3,22

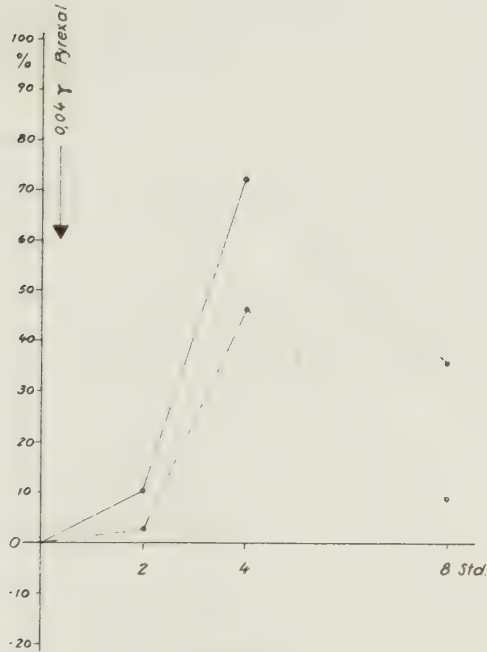


Abb. 17

--- Kontrollperson (Vb)
Carcinomkranke (Va)

Die Abb. 17 zeigt die Kurven der durchschnittlichen prozentualen Leukozytenanstiege aller 60 Carcinom-Patienten (Gruppe V a) gegenüber 20 Kontroll-Normalpersonen (Gruppe V b)

T a b e l l e 14

Durchschnitts- werte der Gruppen	Personen	Leukozytenaus- gangswert		Leukozytenanstieg %	
		nüchtern	nach 2 Std.	nach 4 Std.	nach 8 Std.
V a	60	5678,3	2,67	46,85	9,17
V b	20	4873,	10,3	72,4	36,8

3. Diskussion

In meiner vorliegenden Arbeit wird versucht, mit Hilfe der von MÖSCHLIN entwickelten Knochenmarksfunktionsprüfung Näheres über die Leukozytenbewegung im peripheren Blut und die Reaktionsfähigkeit des Knochenmarks bei Karzinomkranken im Anfangsstadium und weit fortgeschrittenen Stadium in Erfahrung zu bringen.

Die Versuche wurden mit dem von WESTPHAL hergestellten chemisch reinen Bakterien-Lipopolysaccharid Pyrexal durchgeführt.

Bei den 60 untersuchten Patienten, sowohl männlichen als auch weiblichen Geschlechts, im Alter von 29-75 Jahren, handelt es sich um Karzinomkranke mit folgendem Organbefall:

Zahl	Lokalisation
15	Magen-Darmtrakt
13	Respirationstrakt
14	Genitaltrakt-Mamma
7	inkretorische Drüsen
3	ableitende Harnwege
3	Oberschenkelsarkom
5	Morbus Hodgkin

Bei 31 Patienten waren keine Metastasen nachweisbar. Diese Patienten haben klinisch nicht das Bild einer schweren Tumorkachexie geboten. Gesamteiweiß und Hämoglobingehalt waren im Bereich der Norm. Allgemeinzustand und Ernährungszustand waren kaum reduziert. Es war lediglich die BSG bei der Hälfte dieser Patienten mittelgradig erhöht.

Bei den restlichen 29 Patienten waren Metastasen eindeutig nachgewiesen worden. Diese Patienten waren durchwegs kachektisch im reduzierten Allgemein- und Ernährungszustand. Nur bei 6 Patienten war die BSG im Bereich der Norm, bei 15 Patienten war sie mittelgradig und bei 8 Patienten stark erhöht. Bei 16 Patienten war der Hämoglobingehalt unter 80 %. Bei einem Patienten betrug der Hämoglobingehalt sogar nur 45 %. Ebenso war der Gesamteiweißgehalt im Mittel etwas herabgesetzt.

Zum Vergleich wurden daneben 20 gesunde Menschen beiderlei Geschlechts im Alter von 14-77 Jahren von EHRHARDT und FISCHER übernommen, die bei diesen Patienten an der I. Medizinischen Klinik der Universität München Leukozytenregulationsteste mit der gleichen Methode durchgeführt hatten.

Nach Injektion von 0,04/ Pyrexal i.v. trat bei diesen Patienten in der Regel schon nach 2 Std. eine wenn auch geringe Zunahme der Leukozyten auf. Nach 4 Std. wurden meist die Maximalwerte erreicht. Die Kontrolle der 6-bzw. 8-Std.-Werte brachte dann einen Abfall der Leukozyten. Im allgemeinen kehrten die Leukozyten erst nach 24 Std. wieder auf den Ausgangswert zurück. Die Maximalwerte der Leukozyten nach 4 oder 6 Std. bewegten sich zwischen 6000 und 12 600. Dies entsprach einem mittleren prozentualen Anstieg von 75 %. Dieser Wert liegt im mittleren Bereich früherer Untersuchungen. HEILMEYER gibt bei 20 Normalfällen einen Wert von 24-250 % an, MÖSCHLIN von 70 % und mehr, STREICHER und SCHMIDT von 100 %.

Diese von EHRHARDT und FISCHER untersuchte Normalgruppe stellt also ein geeignetes Vergleichskollektiv dar.

Bevor ich auf meine eigenen Ergebnisse eingehe, möchte ich Einiges über die Vorgänge im Organismus nach Pyrexalinjektion vorausschicken. Es soll zunächst über den Pathomechanismus bei Gesunden und anschließend über den gestörten Pathomechanismus bei:

- 1) Knochenmarkserkrankungen
- 2) Leber- und Milzerkrankungen

gesprochen werden, um die dann anschließenden Verhältnisse bei Krebskranken in einem größeren Zusammenhang sehen zu können.

Wie schon erwähnt, stellt die Antwort des Organismus auf Pyrexal eine unspezifische Reaktion dar (HOFF). 3 Antwortreaktionen stehen nach MEYER-ROHN im Vordergrund.

- 1) Steigerung der Körpertemperatur um $1,5 - 2^{\circ}$

2) Steigerung der Leukozytenzahl im peripheren Blut auf etwa das Doppelte des Ausgangswertes.

3) Aktivierung der Fibrinolyse.

Die Fibrinolyse setzt mit dem Fieberanstieg ein, klingt aber sogleich wieder ab, während die leukozytären Reaktionen unabhängig von der Fibrinolyse verlaufen. (MEYER-ROHN). Hinzu kommen noch folgende Vorgänge im Organismus (FRITZE):

4) Verschiebung der Alkalireserve in azidotische Richtung.

5) Abnahme der Eiweißmenge im Blut.

6) Abnahme der Erythrozytenzahl und des Hämoglobins.

7) Abfall des Blutcholesterins

8) Steigerung der Phagozytosefähigkeit der Granulozyten

9) Veränderung der Oberfläche der Granulozyten in der Weise, daß eine erhöhte Klebrigkeit = "sticking" vorliegt mit gesteigerter Adhäsionsfähigkeit und verminderter elektrischer Ladung.

Diese wichtigsten und bekanntesten Antwortreaktionen auf Pyrexalinjektion hängen a) von dem Alter der betreffenden Probanden und b) von der Dosis des Pyrogens ab. Nach HOFF erfolgt nach Injektion von kleinen Mengen von Pyrifer nur eine geringe Leukozytose im peripheren Blut. Der Reiz ist sozusagen unerschwellig. Nach Injektion von sehr hohen Dosen erzielt man im peripheren Blut eine Leukopenie. Dieser Reiz wirkt gewissermaßen lähmend auf die Zentren. Erst nach Applikation von mittelgroßen Dosen wird die stärkste Wirkung erzielt.

Nach BERG, BRICHZY, BRAUNHOFER, SCHRICKER ist das nach Pyrogenverabreichung auftretende Fieber deutlich altersabhängig. Bei jüngeren und älteren Menschen treten die stärksten Reaktionen 2 1/2-3 Std. post inject. auf, bei Menschen im mittleren Alter dagegen 3 1/2 - 4 Std. post inject. Das Maximum dieser Reaktionen liegt bei den jüngeren und älteren Menschen deutlich höher als bei denen im mittleren Alter.

Ein tieferes Eindringen in den Pathomechanismus gelang WESTPHAL. Er erkannte, daß in der Latenzzeit, d.h. vom Augenblick der Pyrogeninjektion bis zum Zeitpunkt des Fieberanstiegs, das i.v. injizierte Pyrogen rasch aus der Blutbahn verschwindet und nicht mehr nachweisbar ist, und daß in dieser Periode ein sekundäres Pyrogen gebildet wird, das für die Temperaturerhöhung verantwortlich ist.

Nach WESTPHAL lassen sich beide Prinzipien folgendermaßen unterscheiden:

exogenes Pyrogen: hitzestabil
verursacht Gewöhnung
erzeugt Fieber nach einer Latenzzeit

endogenes Pyrogen: hitzelabil
verursacht keine Gewöhnung
Temperatursteigerung tritt sofort ein.

Diese Befunde stimmen mit der bekannten Theorie überein, wonach exogene Reizstoffe durch Anlagerung und Haftenbleiben an Zelloberflächen und Reizung dieser Zellen zur Bildung sekundärer endogener Stoffe führen, die ihrerseits möglicherweise in mehr selektiver Form für die Antwortreaktion des Organismus auf humoralem Wege verantwortlich sind. Den Granulozyten mit ihrem Fermentapparat scheint hier eine große Bedeutung zuzukommen (BUTTER, THOMAS).

All diese Vorgänge werden vom Zentralnervensystem einerseits und auf humoralem Wege andererseits gesteuert. HOFF sprach von einer "vegetativen Gesamtumschaltung". KOMIYA hat den Nervenweg, der für die Regulation des Blutbildes verantwortlich ist, bis in alle Einzelheiten erforscht. Diese Nervenfasern sind in 13 Rückenmarksnervenpaaren und zwar vom 3. Dorsalnerven im Halsmark bis zum 3. Lenden-nerven enthalten. Die Fasern ziehen vom Rückenmark in den N. splanchnicus major et minor und von dort in das Ganglion coeliacum. Von hier verzweigen sich die Fasern in Leber, Milz und Magen-Darmtrakt. Nach KOMIYA scheinen nun Leber und Milz die Organe zu sein, die zuerst die Reize empfangen, die für die Zahl der Blutkörperchen ver-

antwortlich sind. Diese Reize werden von Leber und Milz weitergeleitet auf dem Nervenweg zum Zentrum und Zwischenhirn und wieder zurück zur Leber und Milz. Diese Organe setzen dann auf den nervösen Reiz hin die "humoralen Wirkstoffe" nach HOFF, die sogenannten "Poetine" nach KOMIYA frei, und zwar die Leber in größerer, die Milz in kleinerer Menge. Die Stoffe erreichen auf dem Blutweg das Knochenmark.

Dieser Regulationsmechanismus kann nun bei den verschiedensten Erkrankungen gestört sein. Die im Vordergrund stehenden Erkrankungen mit pathologischen Knochenmarksfunktionen nach Pyrogeninjektion sind folgende:

- 1) Knochenmarkserkrankungen
- 2) Leber- und Milzerkrankungen

Zunächst möchte ich über den gestörten Regulationsmechanismus bei Knochenmarkserkrankungen sprechen. ZACH, GEBERT, KELLER und HEILMEYER haben bei folgenden Knochenmarkserkrankungen Funktionsprüfungen durchgeführt und gefunden, daß die Leukozytenreizkurven durchwegs flach verlaufen:

- 1) unbehandelte Perniciosa
- 2) Eisenmangelanämie
- 3) hämolytische Anämie
- 4) Erythrämie-Erythroleukämie
- 5) myeloische Leukämie
- 6) lymphatische Leukämie bei starker Infiltration des Markes
- 7) Morbus Hodgkin, außer bei ganz lokalem Drüsenbefall
- 8) Osteomyelosklerosen
- 9) Pyramidon- und Zytostaticaagranulozytose
- 10) idiopathische Panmyelopathie

In all diesen Fällen war das Knochenmark a) mechanisch geschädigt (durch Verdrängung oder durch Nichtvorhandensein von blutbildendem Gewebe), b) toxisch geschädigt (z.B. nach Pyramidon- und Zytostaticagabe), c) oder es lag ein Mangel an Aufbausubstanzen vor, wie es bei den Anämien anschaulich gemacht wird.

Es ist in der Literatur mehrmals beschrieben, daß bei Hypersplenismus bei pathologisch veränderten Milzen, wie sie z.B. bei Entzündungen, Granulomen, Stauungen, Zirrhosen, Retikulosen und echten Tumoren vorliegen, völlig starre Kurven resultieren, und daß nach Splenektomie in den ersten 2 - 5 Wochen nach der Operation die Knochenmarksfunktionsproben überschießend ausfallen (STREICHER, SCHMIDT). Die Leukozyten im peripheren Blut erreichen meist die doppelte Höhe des ohnehin hohen Ausgangswertes. Je länger jedoch die Splenektomie zurückliegt, je mehr normalisiert sich die Knochenmarksfunktion. Bei Lebererkrankungen fallen die Knochenmarksfunktionen immer dann pathologisch aus, wenn gleichzeitig eine Milzstauung vorliegt. Die pathologisch veränderte Milz, vor allem die gestaute Milz, scheint eine Hemmfunktion auf das Knochenmark auszuüben, nach HEILMEYER scheint ein humoraler Milzfaktor vorzuliegen.

Dieser Regulationsmechanismus scheint nun ebenfalls bei den von mir untersuchten 60 Karzinompatienten gestört zu sein.

Der durchschnittliche prozentuale Leukozytenhöchstanstieg beträgt 46,85 %. Dieser Wert liegt signifikant unterhalb dem Wert der Kontrollgruppe mit 75 %. Ich schließe mich mit dieser pathologischen Knochenmarksfunktion bei meiner Versuchsgruppe den Ergebnissen von EHRHARDT und FISCHER an, die bei Untersuchungen an 50 unbehandelten Krebspatienten ebenfalls pathologische Knochenmarksfunktionen erhielten. Bei ihnen war die Abweichung von der Norm mit einem mittleren Leukozytenhöchstanstieg von nur 28 % noch deutlicher ausgeprägt.

Mein Ergebnis steht jedoch im Widerspruch zu den Arbeiten von KRATSCH und SCHMERMUND, die Knochenmarksfunktionsprüfungen bei 30 Patienten mit progredientem Karzinom des Genitale oder der Mamma durchgeführt hatten vor und

nach Behandlung mit Zytostatica. Vor der Zytostaticatherapie erhielt er Leukozytenreizkurven, die völlig im Bereich der Norm lagen.

Ich habe die 60 Karzinompatienten nun weiter in die 2 großen Gruppen IVa (Karzinompatienten im Anfangsstadium) und IVb (Karzinompatienten im fortgeschrittenen Stadium) unterteilt.

Beide Gruppen IVa mit 31 Patienten und IVb mit 29 Patienten sind etwa gleich groß. Bei der Gruppe IVa ist ein durchschnittlicher prozentualer Leukozytenhöchstanstieg von 60,35 % und bei der Gruppe IVb von 34,37 % zu erkennen. Es besteht zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied. Die Ursache für diese Knochenmarksschwächung im fortgeschrittenen Stadium mag einmal im Knochenmark selbst zu suchen sein durch weitgehende Metastasierung und so durch Verdrängung von blutbildendem Gewebe.

Ein weiterer Grund könnte bei der allgemeinen Tumorkachexie zu suchen sein.

LINKE zeigt außerdem die Möglichkeit an, daß vom Karzinom produzierte Stoffe auf das Knochenmark einen toxischen Einfluß ausüben.

Daß nicht nur die Metastasierung ins Knochenmark allein für die geschwächte Funktion verantwortlich zu machen ist, dafür spricht die Tatsache, daß sich auch bei den 31 Patienten ohne nachweisbare Metastasen flachere Leukozytenreizkurven ergeben, als es der Kontrollgruppe entspricht, denn mit dem mittleren Höchstanstieg von 60,35 % ist immer noch nicht der in der Literatur beschriebene Normalwert von 75 - 100 % erreicht.

Es könnte jedoch für den großen Unterschied zwischen Anfangsstadium und fortgeschrittenem Stadium mit 60,35 % gegenüber 34,37 % die Metastasierung ins Knochenmark verantwortlich zu machen sein.

Es ist somit festzuhalten, daß die Versuchsgruppe Va mit den 60 Krebspatienten eine flachere Leukozytenreizkurve bietet als die Kontrollgruppe.

Bei der Unterteilung dieser Versuchsgruppe Va in die Gruppen IVa (Patienten im Anfangsstadium) und IVb (Patienten im fortgeschrittenen Stadium) zeigte sich, daß in beiden Fällen die Leukozytenreizkurven ebenfalls abweichen und flacher verlaufen. Jedoch war der Kurvenverlauf bei der Gruppe IVb deutlich stärker abgeflacht.

Sowohl zwischen der Kontrollgruppe Vb und meiner Gruppe Va als auch zwischen den Gruppen IVa und IVb hat sich mit Hilfe der Berechnung der einfachen Varianzanalyse ein signifikanter Unterschied ergeben.

Ich habe dann die 2 großen Gruppen IVa und IVb nach Gesichtspunkten der erfolgten Therapie weiter unterteilt.

So entstanden folgende 3 Gruppen:

Versuchsgruppe Ia (Anfangsstadium und unbehandelt)

Versuchsgruppe Ib (fortgeschrittenes Stadium und unbehandelt)

Versuchsgruppe IIa (Anfangsstadium und bestrahlt)

Versuchsgruppe IIb (fortgeschrittenes Stadium und bestrahlt)

Versuchsgruppe IIIa (Anfangsstadium, operiert u. bestrahlt)
Versuchsgruppe IIIb (fortgeschrittenes Stadium, operiert
und bestrahlt)

Bei allen 3 Gruppen a) bei den unbehandelten Patienten im Anfangsstadium mit einem mittleren Höchstanstieg von 49,79 % gegenüber der Gruppe Ib mit 25,70 %, b) bei der Gruppe IIa mit einem mittleren Wert von 89,75 % gegenüber der Gruppe IIb mit 43,18 %, c) bei der Gruppe IIIa mit einem Höchstanstieg von 56,52 % gegenüber der Gruppe IIIb mit 25,24 %, ist wiederum ein deutlicher Unterschied zwischen Anfangsstadium und fortgeschrittenem Stadium festzuhalten.

Andererseits, wenn man die Gruppe mit den 60 Patienten nur in die folgenden 3 Gruppen einteilt:

- 1) unbehandelte Patienten
- 2) bestrahlte Patienten
- 3) operiert und bestrahlte Patienten

dann erkennt man, daß bei einem mittleren Leukozytenhöchstanstiegswert von 37,74 % bei Gruppe 1), 40,88 % bei Gruppe 3) und 66,46 % bei Gruppe 2) diese letztere Gruppe noch eine relativ gute Funktion des Knochenmarks aufweist.

Damit schließe ich mich den Ergebnissen von BAUER, SCHOEN, FISCHER an, die Knochenmarksprüfungen bei 15 Patienten mit Abdominalkarzinom vor und nach Bestrahlung durchführten. Das Ergebnis war, daß die Kranken vor der Bestrahlung normale Leukozyten Reizkurven und nach der Bestrahlung ebenso normale Kurven oder sogar leicht erhöhte Kurven zeigten.

III. Zusammenfassung

Mit Hilfe der von MÖSCHLIN erstmals angegebenen Knochenmarksfunktionsprüfung wurde das funktionelle Verhalten des Knochenmarkes mit dem pyrogenen Stoff Pyrexal bei Krebspatienten untersucht.

Die Gruppe der 60 Krebspatienten wurde in die zwei Untergruppen unterteilt:

Gruppe I: Patienten mit noch nicht metastasierendem Karzinom

Gruppe II: Patienten mit ausgedehnter Metastasierung

Die Patienten waren teils unvorbehandelt, oder nur bestrahlt, oder operiert und bestrahlt.

Dazu wurden zum Vergleich 20 gesunde Probanden hinzugezogen. Die Untersuchungsergebnisse lassen folgendes erkennen:

- 1) Im Normalfall kommt es auf den Knochenmarksreiz hin nach ca. 4 Std. zu einer vorübergehenden Leukozytose, die im peripheren Blut einen Anstieg von 75-100 % beträgt. Zwischen der 4. und 8. Std. fallen die Leukozytenwerte im peripheren Blut schnell ab und erreichen bis zu 24 Std. wieder den Ausgangswert.
- 2) Bei den 60 Krebspatienten ergeben die Knochenmarksfunktionsprüfungen einen mittleren prozentualen Höchstanstieg von nur 46,85 %. Dieser Wert liegt signifikant unterhalb dem Wert der Kontrollgruppe mit 75 %.
- 3) Bei der Unterteilung der Versuchsgruppe in die zwei Untergruppen:
 - I. Patienten im Anfangsstadium
 - II. Patienten im fortgeschrittenen Stadiumerhält man im ersten Fall einen mittleren Leukozytenhöchstanstieg von 60,35 % und bei der II. Gruppe einen Wert von 34,37 %. Auch zwischen diesen beiden Gruppen besteht ein signifikanter Unterschied.

- 4) Bei einer Unterteilung der Hauptgruppe in drei Untergruppen nach Gesichtspunkten der erfolgten Therapie erkennt man, daß bei mittleren Leukozytenhöchstanstiegswerten von 37,74 % bei der Gruppe der unvorbehandelten Patienten und 40,88 % bei den operiert und bestrahlten Patienten und 66,46 % bei den nur bestrahlten Patienten, diese letzte Gruppe noch eine gute Funktion des Knochenmarks aufweist. Innerhalb dieser drei Gruppen besteht wiederum ein signifikanter Unterschied zwischen Anfangsstadium und fortgeschrittenem Stadium.

L i t e r a t u r

- Bauer, Schoen und Fischer Über die Wirkung pyrogener Reize auf die Leukozytenwerte von bestrahlten Patienten.
Strahlentherapie 110, 10 (1959)
- Berg, Brichzy, Braunhofer und Schricker Vorläufige Erfahrungen mit pyrogenen Lipopolysacchariden.
Dtsch.med.Wschr. 81, 1156 (1956)
- Butter und Thomas Der Einfluß von Lipopolysacchariden auf die Wanderungsgeschwindigkeit menschlicher Granulozyten.
Münch.med.Wschr. 98, 1240 (1956)
- Ehrhardt und Fischer Knochenmarksfunktionsprüfungen bei Patienten mit bösartigen Geschwülsten.
Klin.Wschr. 13, 670 (1962)
- Eichenberger, Schmidthausen, Kopp und Hurni Biologische Wirkung eines hochgereinigten Pyrogens aus Salmonella abortus equi.
Schweiz.med.Wschr. 85, 1190 (1955)
- Fritze Beantwortung bakterieller Reize durch die neutrophilen Granulozyten.
Verh.d.Dtsch.Ges.für Inn.Med. 205 (1956)
- Fritze, Schneider und Voigt Zur Wirkung bakterieller Pyrogene bei intravenöser und intrathekalen Injektion.
Z.ges.exp.Med. 134, 280 (1960)
- Fritze und Wendt Zum Wirkungsmechanismus bakterieller Lipopolysaccharide.
Klin.Wschr. 33, 523, 575 (1955)
- Heilmeyer Funktionsprüfung der Leukopoese des Knochenmarkes.
Dtsch.med.Wschr. 82, 646 (1957)
- Hoff Über den Einfluß von Bakterienstoffen auf das Blut.
Z.f.die ges.exp.Med. 67, 615 (1929)
- Hoff Zur pathologischen Physiologie des weißen Blutbildes.
Münch.med.Wschr. 77, 124 (1930)
- Hoff Über das Zusammenspiel der vegetativen Regulation.
Klin.Wschr. 14, 519 (1934)
- Hoff Neurohumorale Regulation des Blutes.
5.Kongr.d.Europ.Ges.f.Hämatologie.
Freiburg/Br. 1955, Springer 1956

- Keller Knochenmarksfkt. bei Lebererkrankungen u. Splenomegalien untersucht m.unspez. Reizstoff.
5.Kongr.d.Europ.Ges.f.Hämatologie
Freiburg/Br. 1955, Springer 1956
- Keller und Heilmeyer Knochenmarksfunktionsprüfung mit unspezifischen Reizstoffen.
Klin.Wschr.37, 1003 (1959)
- Komiya Nervöse Regulation der Blutkörperchen.
5.Kongr.d.Europ.Ges.f.Hämatologie
Freiburg/Br. 1955, Springer 1956
- Kratsch und Schmermund Die Überwachung der Knochenmarksfunktion bei der zytostatischen Behandlung bösartiger Geschwülste.
Med.Klin.54, 1238 (1959)
- Linke Neutrophile, eosinophile und erythro-leukämische Blutreaktionen bei Karzinomen.
Schweiz.med.Wschr.38, 950 (1955)
- Linke, Ransbeek und Schricker Die Antwort des normalen und pathologischen Knochenmarkes auf unspezifische Reize.
Verh.d.Dtsch.Ges.für Inn.Med. 62.Kongr. (1956)
- Linke und Schricker Die Bedeutung der Leber und Milz für die neurohumorale Regulation der Leukozyten.
5.Kongr.d.Europ.Ges.f.Hämatologie
Freiburg/Br. 1955, Springer 1956
- Meyer und Rohn Die Antwortreaktion des Organismus auf Applikation von bakteriellen Reizstoffen.
Verh.d.Dtsch.Ges.für Inn.Med. 62, 341 (1956)
- Möschlin Helvet.med.Acta 229 (1945)
- Schilling Die Regulation des morphologischen Blutbildes.
5.Kongr.d.Europ.Ges.f.Hämatologie
Freiburg/Br. 1955, Springer 1956
- Streicher und Schmidt Knochenmarksfunktionsprüfung unter besonderer Berücksichtigung der Milzexstirpation.
Klin.Wschr.40, 667 (1962)
- Streicher und Schmidt Exp.Splenektomie in ihrer Wirkung auf Erythrozyten-Regeneration, Leukozyten-Regulation und Blutungsschock.
Langenbecks Arch.Klin.Chir.293, 245 (1960)

Westphal

Hochgereinigte Reizstoffe und Prinzipien ihrer Wirkungsanalyse.
Verh.d.Dtsch.Ges.f.Inn.Med.62, 192
(1956)

Zach, Gebert,
Keller und
Heilmeyer

Untersuchungen über die Leukozytenregulation bei Erkrankungen des hämatopoetischen Systems.
Klin.Wschr.34, 749 (1956)

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich nicht versäumen, dem Direktor der Marburger Chirurgischen Universitätsklinik, Herrn Prof.Dr.med.M.Schwaiger, der mir die Arbeit an seinem Institut ermöglichte, recht herzlich zu danken. Ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Oberarzt Dr.med. H.J.Streicher, für die freundliche Unterstützung während der Ausarbeitung meiner Dissertation.

Lebenslauf

Am 25. Oktober 1939 wurde ich als Tochter des kaufmännischen Direktors August Wilhelm Wiegerig und dessen Ehefrau Marie geb. Strathoff in Unna/Westf. geboren. Nach einem vierjährigen Volksschulbesuch bestand ich im Frühjahr 1950 an dem Unnaer Mädchen-gymnasium "Annette-von-Droste-Hülshoff-Schule" die Sextanerprüfung. Ostern 1954 wechselte ich über in die Obertertia des "Käthe-Kollwitz-Gymnasiums", da meine Familie nach Dortmund-Aplerbeck umgezogen war. Hier bestand ich im März 1959 das Abitur.

Im gleichen Jahr begann ich das Medizinstudium an der Freiburger Albert Ludwigs Universität. Nach dem zweiten vorklinischen Semester im Frühjahr 1960 legte ich dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Nach dem dritten vorklinischen Semester wechselte ich meinen Studienort und begann das vierte vorklinische Semester an der Marburger Philipps-Universität. Nach dem fünften vorklinischen Semester bestand ich im Herbst 1961 an der Marburger Philipps-Universität die ärztliche Vorprüfung.

Außer an der Freiburger und Marburger Universität studierte ich ein Semester im Frühjahr 1962 an der Wiener Universität.

Ich beendete mein Studium an der Marburger Universität und bestand dort im Dezember 1964 die ärztliche Prüfung.

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer
(Professoren und Dozenten)

in Freiburg: Brauer, Goerttler, Keller, Koehler,
v.Kügelgen, Lüttringhaus, Rose

in Wien: Braitenberg, Fellingner, Fuchsig, Hoff,
Nowotny, Swoboda

in Marburg: Bock, Braun-Falco, Bücher, Exner,
Gedigk, Hartmann, Hensel, Huber,
Jakob, Linneweh, Neubauer, Niessing,
Petry, Schmid, Schölmerich, Schwaiger,
Siegert, Siess, Stender, Straub,
Streicher, Würterle

